

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/RU05/000132

International filing date: 23 March 2005 (23.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: RU
Number: 2004109556
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 June 2005 (07.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

 **ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37

Наш № 20/12 – 293

«5» мая 2005 г.

СПРАВКА

Федеральный институт промышленной собственности (далее - Институт) настоящим удостоверяет, что приложенные материалы являются точным воспроизведением первоначального описания, формулы, реферата и чертежей (если имеются) заявки № 2004109556 на выдачу патента на изобретение, поданной в Институт в марте месяце 31 дня 2004 года (31.03.2004).

Название полезной модели:

Средство для устранения нарушений нейро-
генной и эндокринной регуляции системы
капиллярного кровотока кожи

Заявитель:

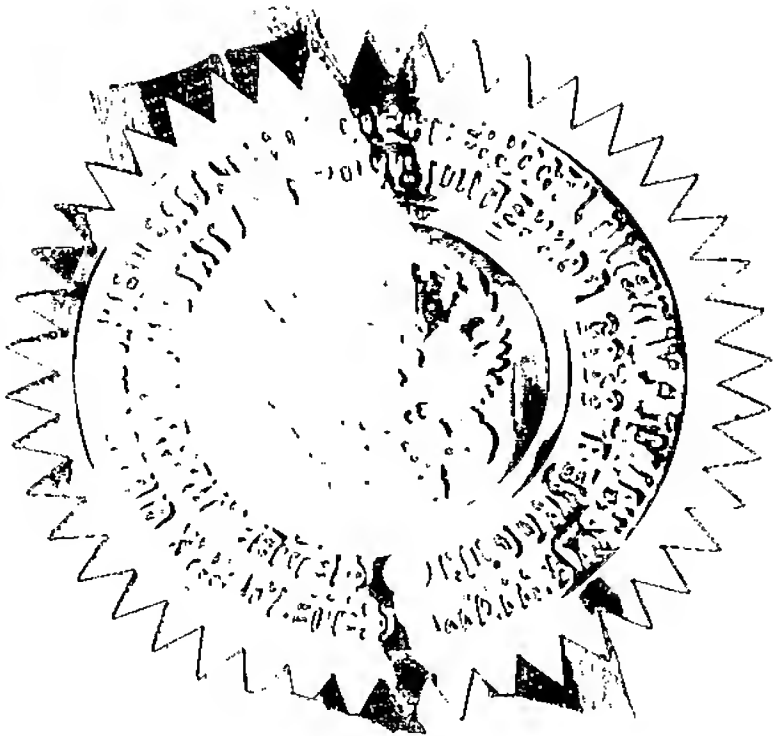
Открытое акционерное общество
«Фаберлик»

Действительные авторы:

КЛЮШНИК Татьяна Павловна,
ЛУШНИКОВ Константин Васильевич
ЧЕМЕРИС Николай Константинович
ТИХОНОВА Ирина Валерьевна
ТАНКАНАГ Арина Владимировна
ШИБАЕВ Николай Викторович
КОРНЕЕВА Римма Валерьевна

Заведующий отделом 20


А.Л.Журавлев



СРЕДСТВО ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ НАРУШЕНИЙ НЕЙРОГЕННОЙ И ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ КАПИЛЛЯРНОГО КРОВотоКА КОЖИ.

Изобретение относится к области косметологии и/или дерматологии и касается использования препаратов, оказывающих влияние на показатели микроциркуляции крови в коже.

Известно, что являясь самым большим по площади органом человека, кожа защищает его от неблагоприятных воздействий окружающего мира. Состояние кожных покровов, внешний вид кожи и ее барьерные функции в значительной степени зависят от физиологических механизмов, которые призваны поддерживать нормальное функционирование кожи.

При неблагоприятном воздействии на человека факторов внешней среды, а также в процессе старения, обменные процессы в тканях кожи замедляются, что приводит к утере кожей своих защитных свойств, нарушению ее функционирования и утрате здорового внешнего вида.

Одной из важнейших систем кожи является ее микроциркуляторное русло, от функционального состояния которого зависит снабжение тканей кровью, а, следовательно, питание кожи, ее внешний вид и способность выполнять барьерные функции. Расстройства микроциркуляции крови играют значительную роль в развитии предрасположенности организма к различным нарушениям при действии неблагоприятных факторов окружающей среды. Такие состояния характеризуются тем, что внешне здоровая кожа не обладает достаточными приспособительными резервами для сопротивления внешним факторам и при достаточно большой нагрузке, либо при незначительном на первый взгляд, но долговременном воздействии на нее, реагирует на них отрицательно. Происходят неблагоприятные сдвиги в функциональном состоянии клеток кожи, что отражается в ее ускоренном старении, потере кожей привлекательного внешнего вида, и может привести к развитию болезни.

Известные многочисленные косметические и дерматологические средства призваны нормализовывать нарушенные функции клеток тканей кожи, улучшать физиологическое состояние кожных покровов и способствовать приобретению кожей привлекательного и здорового вида. Среди многих других средств широко применяются косметические и/или дерматологические препараты, содержащие перфторуглероды.

В частности, было установлено, что эмульсии перфторуглеродов являются эффективными переносчиками кислорода и представляют собой перспективный класс соединений для использования в средствах для ухода за кожей.

Было запатентовано применение перфторуглеродов в качестве средства, стимулирующего ранозаживление и/или улучшающего обмен веществ в покровных тканях. (Патент РФ № 2033163 кл. А 61 К 33/16 1992г)

Известно применение стабилизированной эмульсии перфторуглеродов в качестве средства для биологического омоложения ткани кожи путем сдвига биохимических процессов в сторону показателей, характерных для физиологически более молодого возраста. (Патент РФ № 2119790 кл. А 61 К 7/00 1996г)

Известно использование водной эмульсии перфторуглеродов, стабилизированной фосфолипидами, в качестве средства, проявляющего гидратирующий эффект в отношении покровных тканей. Соотношение фосфолипид : перфторуглероды составляет от 1:5 до 2:1 (по массе), а содержание перфторуглеродов в эмульсии не превышает 100 вес/об.%. (Патент РФ № 2102972 кл. А 61 К 7/00 1997г) В описании данного патента есть упоминание о том, что при воздействии данного косметического средства на кожную ткань происходит некоторое усиление микроциркуляции крови в подкожной клетчатке.

Однако, ни в данном источнике, ни в других, известных заявителю источниках, не раскрыто, не описано и не вытекает с очевидностью влияние эмульсии перфторуглеродов на резервы кожного кровотока и на системы, регулирующие кровоток, снижение надежности которых создает условия для нарушения микроциркуляции. Такое ослабление контроля микроциркуляции возникает как под действием разнообразных стрессорных факторов, так и в процессе старения.

Задачей настоящего изобретения является использование эмульсии перфторуглеродов для существенного увеличения резервов кожного кровотока и улучшения состояния регуляторных систем кровотока – нейрогенной и эндокринной, и улучшения таким образом, приспособительных реакций кожного покрова.

Известно, что кровоток в микроциркуляторном русле кожи не является стабильным – он постоянно меняется. Колебания кровотока, называемые *флаксомоциями*, являются показателями приспособительных реакций микроциркуляторного русла кожи к постоянно меняющимся условиям окружающей среды.

Известным фактом является, что регуляция микроциркуляторного кровотока осуществляется по двум основным механизмам. Это нейрогенная и эндокринная регуляция тонуса сосудов. Схематично процесс регуляции кровотока в микроциркуляторном русле кожи показан на рис.1.

В первом случае регулирующими веществами являются нейромедиаторы. Во втором, - гормоны и биологически активные вещества, в том числе выделяемые

эндотелием сосудов. Как известно, эндотелий контролирует сосудистый тонус через высвобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. Обе эти системы в некоторой степени являются взаимозависимыми и работают в тесном контакте. Итогом их совместной деятельности является влияние на сократительную активность гладкой мускулатуры сосудов, которая определяет величину просвета сосуда и, следовательно, количество крови, поступающей к тканям. Активный вклад вышеозначенных систем регуляции кожного кровотока определяет устойчивость процесса микроциркуляции крови к негативным воздействиям.

Кроме того, существует так называемая пассивная регуляция кровотока. Она определяется содержанием коллагеновых и эластиновых волокон в стенках кровеносных сосудов. От содержания указанных волокон зависит эластичность и упругость стенки сосудов и, следовательно, их устойчивость к нагрузкам.

Заявителем были проведены исследования показателя общей микроциркуляции крови, резервов кровотока, а также показателей, характеризующих регуляторные системы кожного кровотока у испытуемых различных возрастных групп, имеющих «проблемную» кожу, в которой вследствие различных причин снижены процессы жизнедеятельности, а также у испытуемых, подвергшихся воздействию стресса. (в качестве модели стрессорного фактора использовали нагрузочный тест (окклюзионную пробу), для чего руку испытуемого пережимали пневматической манжетой для остановки кровотока). Было выявлено умеренное снижение показателя общей микроциркуляции, а также существенное снижение показателей, характеризующих состояние нейрогенной и эндокринной регуляторных систем микроциркуляции. При длительном воздействии стрессорных факторов было отмечено значительное снижение резервов кровотока. Вышеперечисленные изменения показателей микроциркуляторного русла кожи являются, вероятно, одной из причин ухудшения состояния кожных покровов при воздействии неблагоприятных экзогенных и/или эндогенных факторов, приводящие к потере кожей привлекательного внешнего вида, к процессу ускоренного старения. В дальнейших исследованиях заявителем было показано, что средством, устраняющим нарушения нейрогенной и эндокринной регуляции системы капиллярного кровотока кожи, а также существенно увеличивающим резервы кожного кровотока, является эмульсия перфторуглеродов.

В качестве эмульсии перфторуглеродов может быть использована любая известная эмульсия индивидуальных перфторсоединений или эмульсия нескольких перфторсоединений. Для целей изобретения стабилизированная эмульсия перфторуглеродов может быть введена в состав любых препаративных форм, таких, как

кремы, лосьоны, мази, гели и пр. В данном случае, под стабилизированными эмульсиями понимаются физико-химические дисперсные системы «жидкость в жидкости», содержащие эмульгатор и, при необходимости стабилизатор эмульсии. При этом, обычно эмульгатор является одновременно и стабилизирующим агентом.

Содержание эмульсии в готовой препаративной форме может составлять от 0,1 до 50 мас.%, или выходить за указанные рамки.

Содержание перфторуглеродов в эмульсии лежит обычно в пределах от 10,0 до 50,0 об.%, что также не является ограничивающим.

Приготовленные на основе стабилизированной эмульсии перфторуглеродов косметические и/или дерматологические препараты могут содержать, а могут и не содержать каких-либо дополнительных биологически-активных веществ. В состав таких средств могут быть введены такие вещества, как антисептики, антиокислители, стабилизаторы, красители, ароматизаторы и подобные.

Эмульсию перфторуглеродов включают в состав соответствующего косметического или дерматологического препарата известными приемами. Эмульсия может быть приготовлена отдельно, а затем введена в состав средства или может быть образована в процессе приготовления непосредственно данного средства. Для приготовления собственно эмульсии перфторуглеродов в любом порядке смешивают воду, перфторуглероды и эмульгатор, после чего смесь гомогенизируют.

В качестве косметической основы могут быть использованы в равной мере гидрофобные основы, предпочтительные для косметических средств, содержащих дисперсию твердых частиц, и гидрофильные основы, наиболее пригодные для приготовления косметических средств, содержащих растворенные активные компоненты. Могут быть с успехом использованы и эмульсионные основы разных типов.

В своих исследованиях заявитель использовал различные эмульсии перфторуглеродов и, в частности, препарат, представляющий собой 20% эмульсию Аквафтема на водно-масляной основе.

Аквафтэм — торговое название эмульсии перфторуглеродов, выпускается в промышленном масштабе и содержит: 51,0% перфтордекалина, 9,0% перфторполиметилизопропилового эфира, 4% Поллоксамера-188, 1,0% консерванта (смесь диазодидинилмочевины, метилпарабена, пропилпарабена, пропиленгликоля), вода до 100%.

В исследованиях участвовало 5 здоровых женщин в возрасте от 30 до 52 лет.

Препарат в объеме 0,5 мл наносили на внешнюю поверхность обеих предплечий испытуемых в области лучезапястного сустава на участок кожи размером 5×7 см. Нанесение препарата осуществлялось в течение 3-х недель.

Параметры микроциркуляции измеряли с помощью лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) (прибор ЛАКК-1, НПП «Лазма», г. Москва). ЛДФ, основываясь на мощном математическом аппарате, позволяет выделить и количественно определить функциональное состояние каждой из регуляторных систем, а при нагрузочных тестах оценить приспособительные резервы кожного кровотока.

В исследованиях учитывали следующие параметры микроциркуляции:

ПМ – показатель микроциркуляции, отражающий общий уровень кровотока в микроциркуляторном русле;

A(E) – эндотелиальный ритм, отражающий участие эндотелия в регуляцию кровотока (метаболизм биологически активных веществ в эндотелии, влияющих на микроциркуляцию);

A(N) – нейрогенный ритм, отражающий вклад периферической нервной системы в регуляцию кровотока;

A(M) – миогенный ритм, вклад гладкомышечных клеток стенки резистивных сосудов и прекапиллярных сфинктеров, связан с регуляцией кровяного давления (определяет просвет сосудов);

A(R) – респираторный ритм, отражающий тонус венул микроциркуляторного русла кожи (показатель оттока крови, совпадает с ритмом дыхания – насосная функция легких);

A(C) – кардиоритм, отражающий тонус артериол микроциркуляторного русла кожи (показатель притока крови, совпадает с наполнением артериол при нагнетании крови сердцем);

РК% - резерв капиллярного кровотока, отражающий приспособительные резервы микроциркуляторного русла кожи.

Процедура оценки параметров кожного кровотока включала измерение фоновой микроциркуляции и измерение микроциркуляции через 30 мин после нанесения препарата. Процедуру измерения проводили через сутки в течение 3 недель. В качестве модели стрессорного фактора использовали нагрузочный тест (окклюзионная проба), который проводили до нанесения препарата в течение первых трех дней эксперимента и последних двух дней измерений, и после нанесения препарата в течение всего эксперимента.

При проведении окклюзионной пробы руку выше локтя пережимали пневматической манжетой (пережимая артерию) на 3 мин для остановки кровотока (окклюзия). После чего, давление сбрасывали и определяли динамику восстановления нормального кровотока, тестируя состояние резервных функций микроциркуляторного русла.

При оценке влияния препарата на фоновую микроциркуляцию получены положительные результаты, позволяющие сделать вывод о возрастании вклада регуляторных систем в поддержание нормального кровотока.

Показатели флаксомаций $A(E)$ и $A(N)$, отражающие вклад соответственно эндотелиальной и нейрогенной составляющих системы регуляции кровотока при действии препарата существенно увеличивались.

Наиболее выраженный и стабильный эффект получен при оценке степени участия нервной системы в регуляции кровотока. Амплитуда флаксомаций, отражающих нейрогенный контроль микроциркуляции, значительно увеличивалась с первых дней применения препарата, и не менялась на протяжении всего эксперимента (Рис. 2). Эффект составил около 50%.

Участие эндотелиальной системы в регуляции кровотока при действии препарата также усиливалось с первых дней применения, волнообразно изменяясь. (Рис. 2). В целом к концу эксперимента данный показатель был выше контроля на 20%.

Показатель $A(M)$, отражающий вклад гладкомышечных клеток стенки сосудов в регуляцию кровотока волнообразно изменялся и в конце эксперимента (через три недели нанесения препаратов) не отличался от контроля (Рис. 2). Из чего можно сделать вывод о том, что это были случайные нестабильные колебания, и препарат не влияет на пассивную регуляцию.

Показатель общей микроциркуляции (ПМ) при действии препарата менялся незначительно, но устойчиво был выше контроля на 6,6% в конце эксперимента (Рис. 3).

Таким образом, можно заключить, что действие препарата увеличивает вклад систем, регулирующих микроциркуляцию (нейрогенный и эндотелиальный контроль), что приводит к увеличению резервов кровотока, а значит - к повышению устойчивости кожи к негативным воздействиям, и кроме того, благоприятно сказывается и на самой микроциркуляции, умеренно повышая ее общий уровень.

При изучении влияния препарата на тонус сосудов получены результаты, демонстрирующие изменение физиологического состояния артериолярного и веноулярного звеньев микроциркуляторного русла при действии препарата. Физиологическое состояние артериол и венул зависит, как от механизмов активной регуляции, так и от факторов

пассивной регуляции (содержание эластиновых и коллагеновых волокон в стенке сосуда.) Показано, что действие препарата на указанные показатели также является положительным.

Амплитуда флаксомаций в диапазоне кардиоритма $A(C)$, который отражает изменение диаметра артериальных сосудов, индуцированное пульсацией при нагнетании крови сердцем снижалась к концу эксперимента. ^(рис. 4) Эти данные позволяют заключить, что происходит увеличение упругости стенок прекапиллярных артериол под воздействием препарата, что является благоприятным признаком.

Амплитуда флаксомаций в диапазоне дыхательного ритма $A(R)$ увеличивалась к концу эксперимента, что отражает увеличение эластичности венозных сосудов, и следовательно приводит к уменьшению риска возникновения венозного застоя в коже. Таким образом, при применении препарата происходило стабильное увеличение чувствительности посткапиллярных венул к насосной функции дыхательного процесса. (Рис. 5).

Как показали исследования заявителя, усиление активного контроля кровоснабжения при действии препарата отчетливо проявляется уже в первые дни его нанесения. Однако, препарат вызывает и долгосрочные эффекты, заключающиеся в усилении пассивных факторов регуляции кровотока, а именно - увеличении синтеза коллагеновых и эластиновых волокон в стенках сосудов, поскольку выявлено, что эффект снижения амплитуды флаксомаций кардиоритма происходил по истечении трех недель применения препарата.

Проведенные исследования позволяют заключить, что препарат оказывает выраженное положительное влияние на показатели микроциркуляции. Происходит значительное усиление активности регуляторных систем микроциркуляции и умеренное повышение общей микроциркуляции. Также происходит улучшение состояния стенок сосудов как артериального, так и венозного звеньев микроциркуляторного русла.

Для оценки приспособительных резервов кожного кровотока при действии препарата проводили исследование микроциркуляции в условиях нагрузочного теста. В качестве нагрузочного теста использовали окклюзионную пробу. Оценивали краткосрочные и долгосрочные эффекты препарата. Показано, что через 30 минут после нанесения препарата показатель резерва капиллярного кровотока (РК%) устойчиво повышается в среднем на 15,3%. (Рис. 6). Действие препарата выражено на протяжении всего эксперимента.

Таким образом, проведенные заявителем исследования показали, что эмульсии перфторуглеродов оказывают положительное влияние на состояние

регуляторных систем кровотока — нейрогенную и эндокринную, усиливая их, и тем самым улучшая приспособительные реакции кожного кровотока, а также существенно увеличивают его резервы.

Препараты, содержащие эмульсию перфторуглеродов, показаны для людей, имеющих отличающиеся от нормальных параметры регуляторных систем кровотока; могут эффективно использоваться при снижении оптимального уровня процессов жизнедеятельности, происходящих в тканях кожи; для восстановления естественного равновесия в тканях; для «уставшей», вялой, атоничной кожи, для стрессовой, напряженной кожи; для профилактики старения.

В связи с этим, эмульсии перфторуглеродов могут использоваться в косметологии и вводиться в состав косметических средств для улучшения состояния микроциркуляторного русла кожи, а в медицинской практике — при микроангиопатиях различной этиологии, например, развивающихся при диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, псориазе и др., а также нарушениях системного характера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Применение эмульсии перфторуглеродов в качестве средства для устранения нарушений нейрогенной и эндокринной регуляции системы капиллярного кровотока кожи.

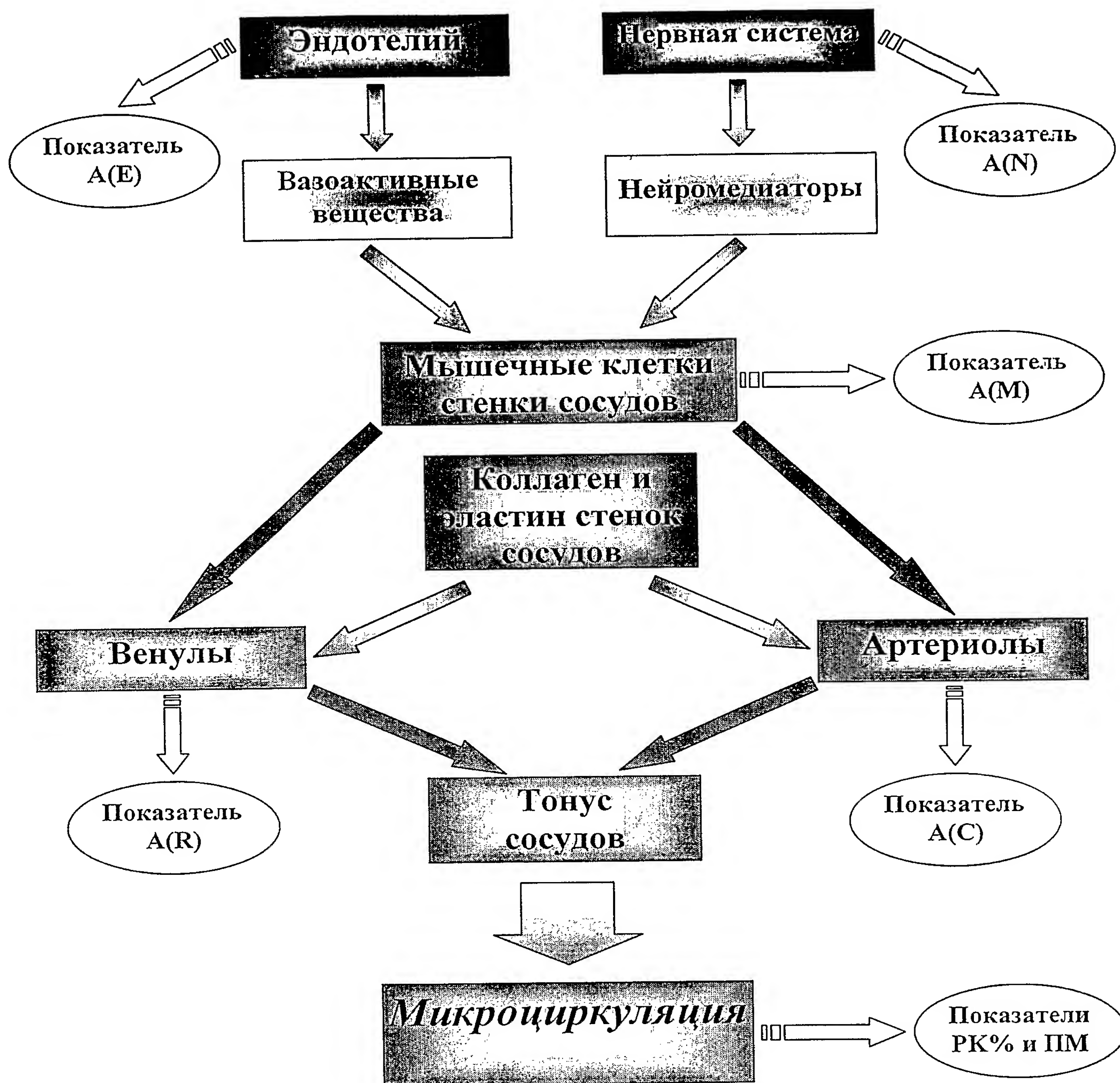


Рис.1.Схема регуляция кровотока в микроциркуляторном русле кожи.

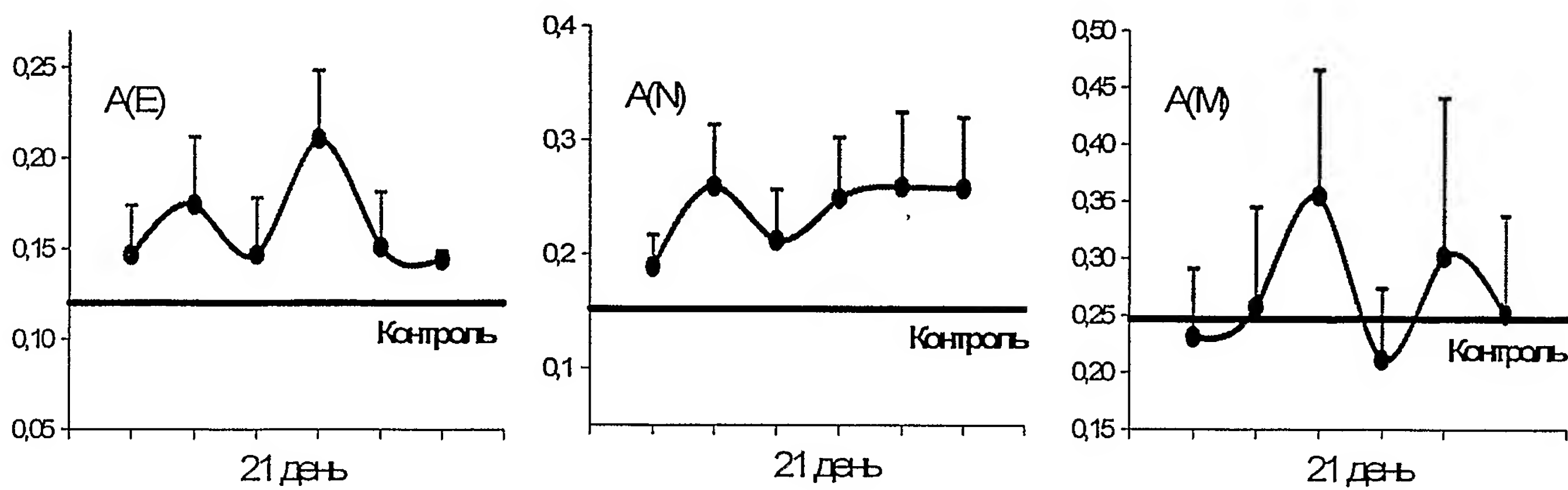


Рис. 2. Динамика показателей эндотелиального - $A(E)$, нейрогенного - $A(N)$ и миогенного - $A(M)$ ритмов при действии аквафэма.

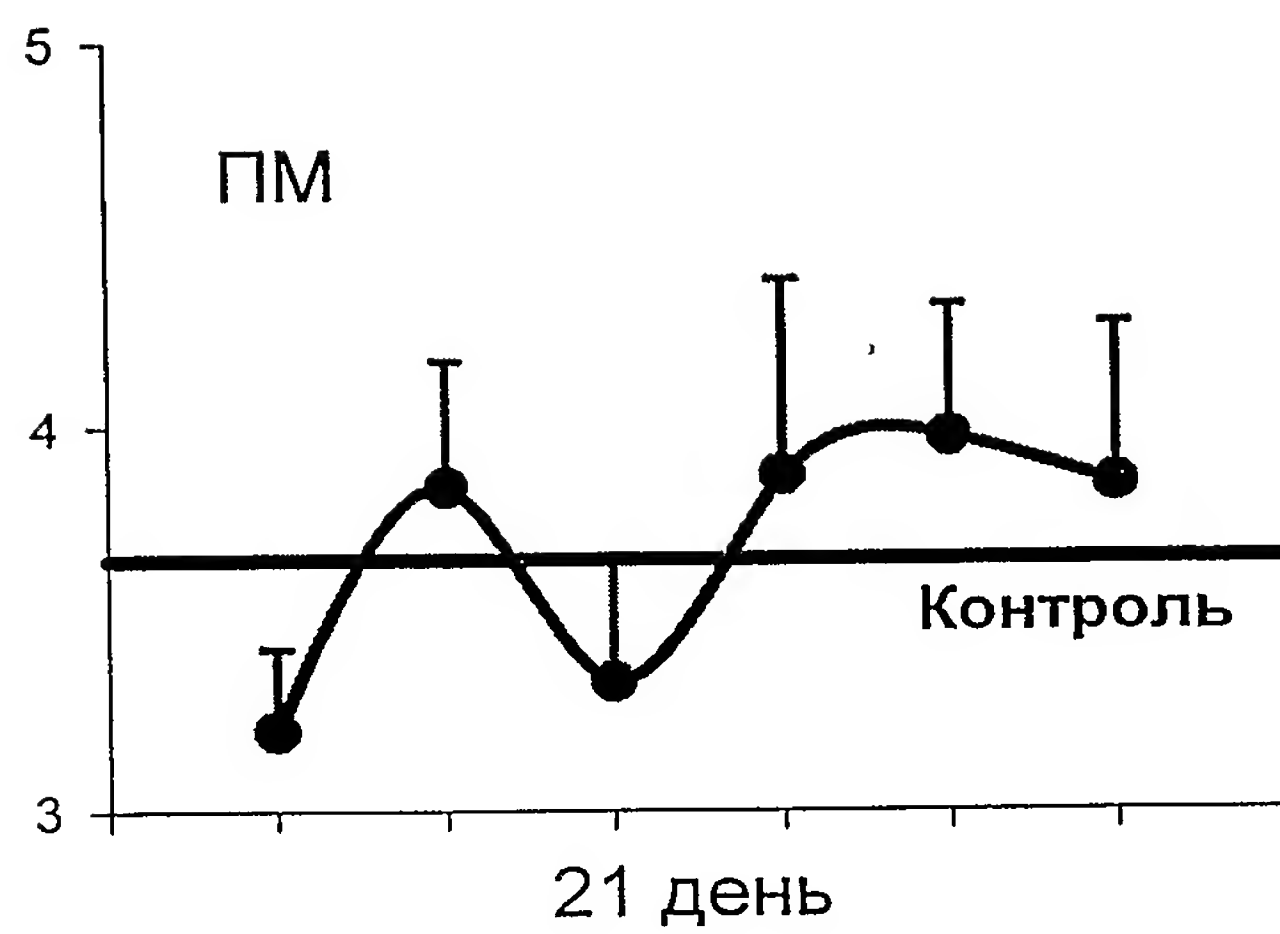


Рис. 3. Динамика показателя общей микроциркуляции - ГМ при действии аквафтэма.

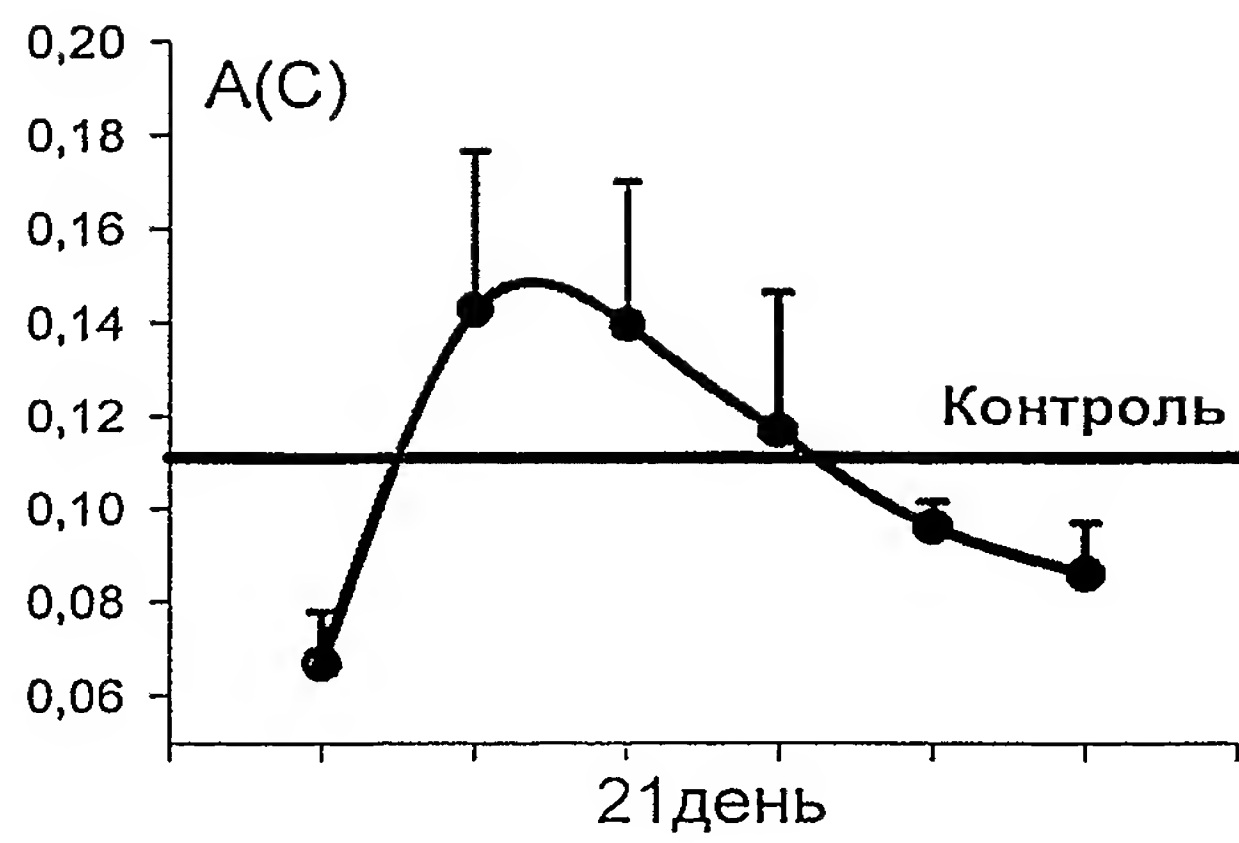


Рис. 4. Динамика показателя кардиоритма - $A(C)$ при действии аквафэма.

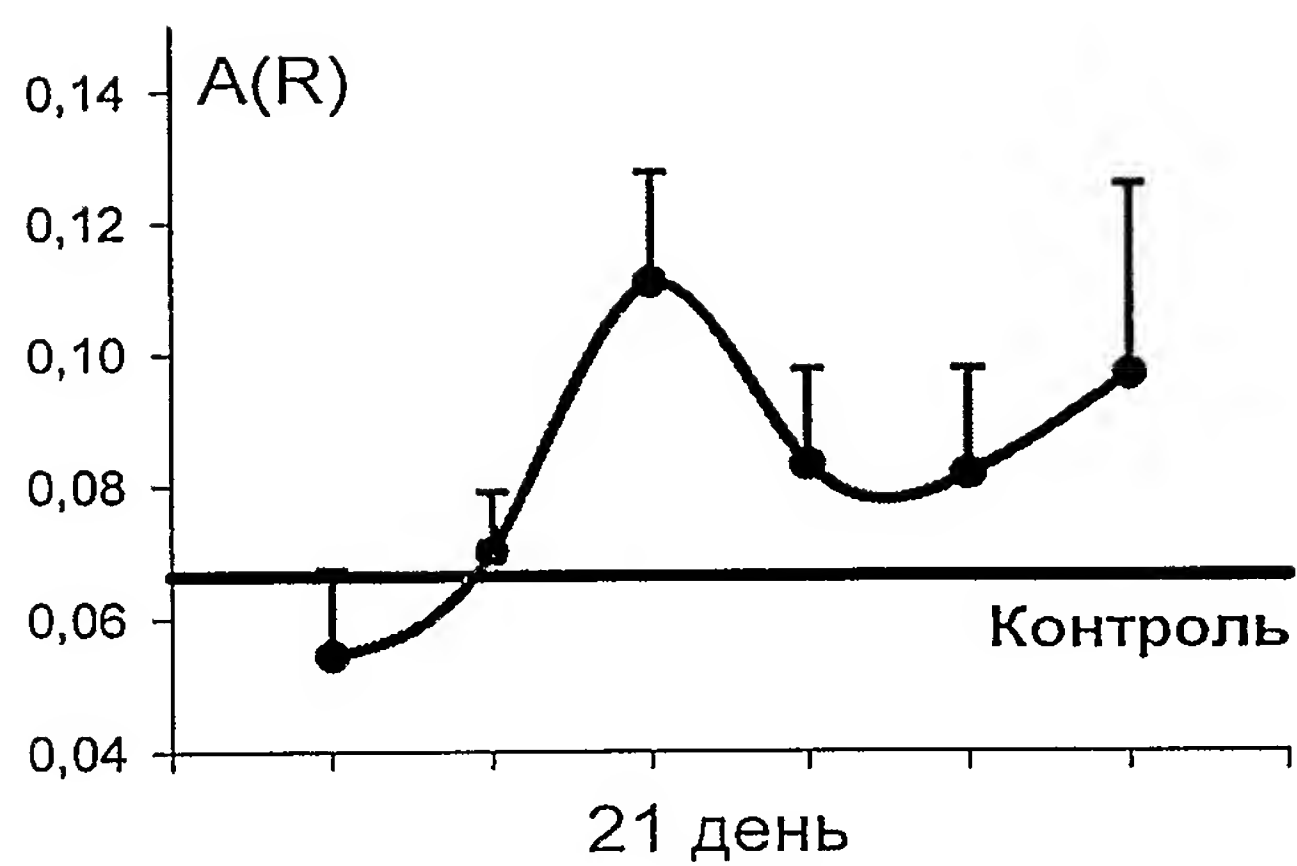


Рис. 5. Динамика показателя респираторного ритма - $A(R)$ при действии аквафэма.

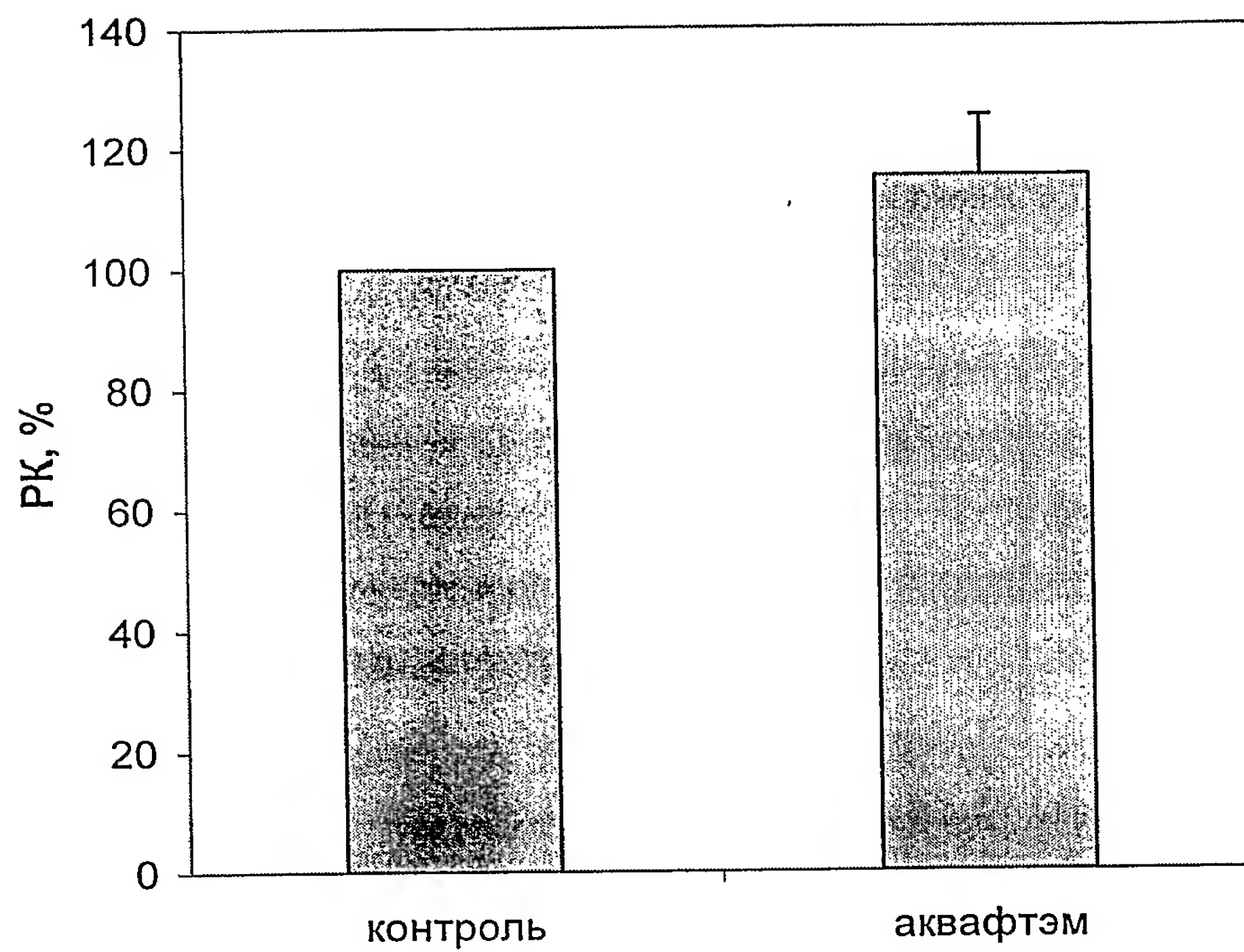


Рис. 6. Показатель резерва капиллярного кровотока - РК% при действии аквафтэма.

РЕФЕРАТ

Изобретение относится к области косметологии и/или дерматологии и касается использования препаратов, оказывающих влияние на показатели микроциркуляции крови в коже. Задачей настоящего изобретения является использование эмульсии перфторуглеродов для существенного увеличения резервов кожного кровотока и улучшения состояния регуляторных систем кровотока – нейрогенной и эндокринной, и улучшения таким образом, приспособительных реакций кожного покрова.